

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Oktober 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/084533 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/402,
31/451, C07D 207/22, 211/72, 401/12, 453/06

GLEITZ, Johannes [DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293
Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02349

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. März 2003 (07.03.2003)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 14 832.5 4. April 2002 (04.04.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CEZANNE, Bertram
[DE/DE]; Bahnstrasse 74, 64546 Mörfelden-Walldorf
(DE). DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse
17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). MEDERSKI, Werner
[DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg
(DE). TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Im Langge-
wann 54, 69469 Weinheim (DE). BARNES, Christopher
[GB/DE]; Alleestrasse 1, 65812 Bad Soden (DE).

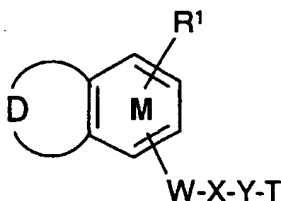
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: N'-4-(2-IMINO-PYRROLIDIN-1-YL)PHENYL-ACETAMIDE AND CORRESPONDING PIPERIDINE
DERIVATIVES AS FACTOR XA INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF THROMBO-EMBOLIC DISEASES

(54) Bezeichnung: N'-4-(2-IMINO-PYRROLIDIN-1-YL)PHENYL-ACETEMID-UND ENTSPRECHENDE PIPERIDINDERI-
VATE ALS FAKTOR XA INHIBITOREN ZUR BEHANDLUNG VON THROMBOEMBOLISCHEN ERKRANKUNGEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel compounds of formula (I)
wherein D, M, W, X, Y, T and R¹ have the designation cited in patent
claim 1. According to the invention, said compounds are inhibitors of the
coagulation factor Xa and can be used for the prophylaxis and/or treatment
of thromboembolic diseases and for the treatment of tumours.

(57) Zusammenfassung: Neue Verbindungen der Formel (I), worin D, M, W,
X, Y, T und R¹ die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind
Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder
Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und zur Behandlung von Tu-

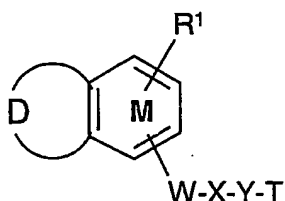
moren eingesetzt werden.

WO 03/084533 A1

- 1 -

N-4-(2-IMINO-PYRROLIDIN-1-YL) PHENYL-ACETEMID-UND ENTSPRECHENDE PIPERIDIN-DERIVATE ALS FAKTOR XA INHIBITOREN ZUR BEHANDLUNG VON THROMBOEMBOLISCHEN ERKRANKUNGEN

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



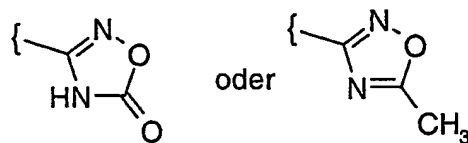
worin

D fehlt oder eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O- und/oder 1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch Hal, A, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-Het}$, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$, OR^2 , $\text{N(R}^2\text{)}_2$, NO_2 , CN , COOR^2 , $\text{CON(R}^2\text{)}_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , SO_2NR^2 und/oder $\text{S(O)}_m\text{A}$ auftreten kann, und wobei ferner auch eine CH_2 -Gruppe der Alkylenkette durch eine C=O -Gruppe ersetzt sein kann,

M ein Phenylring oder ein aromatischer Heterocyclus, der 1-2 N-, O- und/oder S-Atome enthalten kann,

R^1 H, Hal, A, OR^2 , $\text{N(R}^2\text{)}_2$, NO_2 , CN , COOR^2 , $\text{CON(R}^2\text{)}_2$, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-Het}$ oder $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-N(R}^3\text{)}_2$, CN , unsubstituiertes oder einfach durch C(=O)R^3 , COOR^3 , OR^3 oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiertes -C(=NH)-NH_2 ,

- 2 -



- 5 R^2 H, A, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Ar}$, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Het}$, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$,
 $-[C(R^3)_2]_n\text{-N(R}^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_n\text{-OR}^3$,
 R^2 H, A, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Ar'}$, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Het'}$, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$,
 $-[C(R^3)_2]_n\text{-N(R}^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_n\text{-OR}^3$,
10 $R^{2''}$ H, A, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Ar'}$ oder $-[C(R^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$,
 $-[C(R^3)_2]_n\text{-N(R}^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_n\text{-OR}^3$,
 R^3 H oder A,
W $-C(R^2)_2$, $-[C(R^2)_2]_2$, $-OC(R^2)_2$ oder $-NR^2C(R^2)_2$, $-NR^2CO$ oder -
15 $CONR^2$,
X $CONR^2$, $CONR^2C(R^3)_2$, $-C(R^3)_2NR^2$ oder $-C(R^3)_2NR^2C(R^3)_2$,
 $-C(R^3)_2O$ oder $-C(R^3)_2OC(R^3)_2$,
Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,
20 T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-
und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch $=S$, $=NR^2$,
 $=NOR^2$, $=NCOR^2$, $=NCOOR^2$, $=NOCOR^2$ substituiert ist und ferner
ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,
25 $-[C(R^3)_2]_n\text{-Ar}$, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Het}$, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$, OR^3 , $N(R^3)_2$,
 NO_2 , CN , $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , $NR^2CON(R^2)_2$, NR^2SO_2A ,
 COR^2 , SO_2NR^2 und/oder $S(O)_mA$ substituiert sein kann,
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin
30 eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder
durch $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F
ersetzt sein können,
Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^3 ,
35 $N(R^3)_2$, NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$,
 NR^3SO_2A , COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$,

- 3 -

- [C(R³)₂]_n-COOR^{2'} oder -O-[C(R³)₂]_o-COOR^{2'} substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl oder Benzyl,
- 5 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff, =S, =N(R³)₂, Hal, A, -[C(R³)₂]_n-Ar,
- 10 -[C(R³)₂]_n-Het¹, -[C(R³)₂]_n-Cycloalkyl, -[C(R³)₂]_n-OR^{2'}, -[C(R³)₂]_n-N(R^{2'})₂, NO₂, CN, -[C(R³)₂]_n-COOR^{2'}, -[C(R³)₂]_n-CON(R^{2'})₂, -[C(R³)₂]_n-NR^{2'}COA, NR^{2'}CON(R^{2'})₂, -[C(R³)₂]_n-NR^{2'}SO₂A, COR^{2'}, SO₂NR^{2'} und/oder S(O)_mA substituiert sein kann,
- 15 Het¹ einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, =S, =N(R³)₂, Hal, A, OR^{2''}, N(R^{2''})₂, NO₂, CN,
- 20 COOR^{2''}, CON(R^{2''})₂, NR^{2''}COA, NR^{2''}CON(R^{2''})₂, NR^{2''}SO₂A, COR^{2''}, SO₂NR^{2''} und/oder S(O)_mA substituiert sein kann,
- Hal F, Cl, Br oder I,
- n 0, 1 oder 2,
- 25 m 0, 1 oder 2,
- o 1, 2 oder 3
- bedeuten,
- sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
- 30 isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

35

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocyclylamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.

Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine

Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

5 Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* **1996**, *94*, 1705-1712 erfolgen.

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

15 Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* **1990**, *63*, 220-223
20 beschrieben.

Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* **1994**, *71*, 314-319 erfolgen.

25

Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert
30 somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-
35 Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der

Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81 beschrieben.

5 Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

10 Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094
15 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

20 Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in Biomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.

25 Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

K.M. Donnelly et al. in *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 1041-1047;
30 E.G. Fischer et al. in *J. Clin. Invest.* 104: 1213-1221 (1999);
B.M. Mueller et al. in *J. Clin. Invest.* 101: 1372-1378 (1998);
M.E. Bromberg et al. in *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 88-92

35 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur

Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle

5 Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller

10 Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialen Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur

15 Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Retrombose in der Mikrochirurgie, ferner als

20 Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen

25 Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs

30 einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur

35 Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).

Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die
 erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen
 thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem
 "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase
 oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den
 anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder
 nachher gegeben.

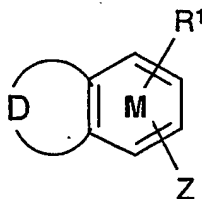
Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein
 Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in
 Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-
 Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre
 Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I
 nach den Ansprüchen 1-20 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren
 Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,
 worin W $-OC(R^2)_2-$ oder $-NR^2C(R^2)_2-$ bedeutet,

eine Verbindung der Formel II



II

worin
 Z OH oder NHR^2 bedeutet
 und R^1 , R^2 , D und M die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
 mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe
 vorliegt, diese geschützt ist,

- 9 -

mit einer Verbindung der Formel III



worin

5 L Cl, Br oder I bedeutet und R^2 , X, Y und T die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

10 und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,

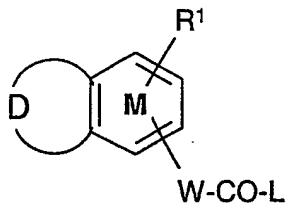
b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,

worin X CONR^2 oder $\text{CONR}^2\text{C(R}^3\text{)}_2$ bedeutet,

15

eine Verbindung der Formel IV

20



IV

worin

25 L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet bedeutet

und R^1 , D, M und W die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe vorliegt, diese geschützt ist,

30

mit einer Verbindung der Formel V



35

worin

- 10 -

Z' NHR^2 oder $\text{NHR}^2\text{C}(\text{R}^3)_2$ bedeutet
und R^2 , Y und T die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt,
und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,

5

c) und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen Rest T
und/oder R^1 in einen anderen Rest T und/oder R^1 umwandelt,

10

indem man beispielsweise

- i) eine Sulfanylverbindung in eine Iminoverbindung umwandelt,
- ii) eine Aminoschutzgruppe abspaltet,

15

und/oder
eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

20

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen
(Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren
sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der
Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen
an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen
Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder
Alkoholate.

25

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die
Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte
Prodrug-Verbindungen.

30

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen,
Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die
im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen
Verbindungen gespalten werden.

35

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

- 5 Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomerer z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.
Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereo-
10 isomerer Verbindungen.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

- 15 Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter D, M, W, X, Y, T, R¹ die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

- 20 Der Ring M bedeutet vorzugsweise Phenyl.

- D kann, falls es vorliegt, ein- zwei- oder dreifach substituiert sein, vorzugsweise durch Hal, A, OR² oder N(R²)₂, auftreten kann, und/oder es kann auch eine CH₂-Gruppe der Alkylenkette durch eine C=O-Gruppe
25 ersetzt sein. Ganz besonders bevorzugt ist eine einfach-Substitution durch A oder NH₂.

- D bedeutet vorzugsweise -CO-NH-CO-, -CO-NH-CH₂-, -NH-CH=CH-,
30 -O-CH=CH-, -N=CH-O-, -N=CH-NH-, -NH-NH-CO-, -NH-N=N-,
-NH-CO-CH₂-, -NH-CO-O-, -N=CH-S-, -NH-CO-S-, -NH-CO-NH-,
-NH-N=CH-, -S-N=CH-, =C-S-N=, -O-N=CH-, -O-NH-CO-, -NH-O-CO-,
-N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -N=N-CH=CH-, -N=CH-N=CH-,
-N=CH-CH=N-, -N=N-N=CH-, -NH-CO-CH=CH-, -NH-CH=CH-CO-,
35 -NH-CO-CH₂-CH₂-, -NH-CH₂-CH₂-CO-, -NH-CO-N=CH-, -N=CH-NH-CO-,
-NH-CO-NH-CO-, -NH-CO-NH-CH₂-, -CH=N-N=CH-, -N⁻-S⁺=-N-,

- 12 -

-O-CH₂-O-, ferner -CH=N-NH-CO-, -CH=CH-NH-, -NH-N=CH-,
-O-CH₂CH₂-O-, -CO-NH-NH-CO-, -N=N-NH-CO-, -O-CO-NH-CH₂-,
-O-CO-NH-CO- oder -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, wobei zusätzlich eine ein-,
zwei- oder dreifache Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin
befindlichen Stickstoffes durch A oder NH₂, auftreten kann.

D bedeutet besonders bevorzugt -CH=N-CH=CH-, -NH-N=CH-,
-O-N=CH- oder -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, wobei zusätzlich an D eine einfache
Substitution durch NH₂ auftreten kann, oder D fehlt.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4,
5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin
Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner
auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl,
1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-,
2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methyl-
propyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter
bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-
Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl,
sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder
1,1,1-Trifluorethyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl,
Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen,
Pentylen oder Hexylen, ferner verzweigtes Alkylen.

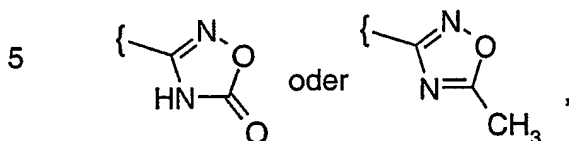
COR² bedeutet z.B. CHO oder -COA.

-COA (Acyl) bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl,
Pentanoyl, Hexanoyl oder z.B. Benzoyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

- 13 -

R^1 bedeutet bevorzugt CN , $CONH_2$, $CONA_2$, NH_2 , CH_2NH_2 , $CH_2CH_2NH_2$,
 unsubstituiertes oder einfach durch OH , $OCOA$ oder $OCOOA$
 substituiertes $-C(=NH)-NH_2$,



wobei A vorzugsweise Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet.

10 R^1 bedeutet vorzugsweise H oder $-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$,
 besonders bevorzugt H oder CH_2NH_2 .

W bedeutet vorzugsweise $-C(R^{2a})_2-$, $-[C(R^{2a})_2]_2-$, $-OC(R^{2a})_2-$ oder
 15 $-NR^{2a}C(R^{2a})_2-$,

worin

R^{2a} H, A' oder Ar' ,

A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen und wobei 1-7 H-Atome durch
 20 F ersetzt sein können und

Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes
 Phenyl oder Benzyl,
 bedeuten.

25 W bedeutet besonders bevorzugt $-OCHR^{2a}-$ oder $-NHCHR^{2a}-$,
 worin

R^{2a} A' oder Ar' ,

A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen und wobei 1-7 H-Atome durch
 30 F ersetzt sein können und

Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes
 Phenyl oder Benzyl,
 bedeuten.

35

- 14 -

X bedeutet vorzugsweise CONH, CONHCH₂, CH₂NH oder CH₂NHCH₂, ganz besonders bevorzugt CONH.

5 Y bedeutet vorzugsweise Alkyl- oder Ar-diyl, besonders bevorzugt Methylen, Ethylen, Propylen oder unsubstituiertes oder einfach durch A, Cl oder F substituiertes 1,4-Phenyl, ferner auch Pyridin-diyl, vorzugsweise Pyridin-2,5-diyl.

10 Y bedeutet insbesondere unsubstituiertes oder einfach durch Methyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenyl.

Ar bedeutet z.B. unsubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, weiterhin vorzugsweise z.B. durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, 15 Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Benzyloxy, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfon- 20 amido, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Aminocarbonyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

25 Het bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- 30 oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 35 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-,

- 15 -

4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-,
5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-
Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazyl, weiter
5 bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothia-
diazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert
sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl,
10 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxo-
lan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-
pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrroli-
dyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder
15 -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3-
oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-,
2-, 3- oder 4-Piperidyl, 2-, 3- oder 4-Morpholyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -
4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3-
oder -4-pyridazyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidyl, 1-, 2- oder 3-
20 Piperazyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl,
1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-,
6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazyl, weiter bevorzugt 2,3-
Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylenedioxyphenyl,
25 3,4-Ethylenedioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-
benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-phenyl oder auch 3,4-
Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-
benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

30 T bedeutet vorzugsweise einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten
Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der ein- oder zweifach
durch =S, =NR², =NOR², =NCOR², =NCOOR², =NOCOR² substituiert ist,
insbesondere durch =S, =NR² oder =NOR².

35

T bedeutet insbesondere ein- oder zweifach durch $=NR^2$, $=S$ oder $=NOR^2$ substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl.

5

T bedeutet weiterhin besonders bevorzugt z.B. 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 4-Imino-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Diimino-piperidin-1-yl, 2-Imino-piperazin-1-yl, 2,6-Diimino-piperazin-1-yl, 2,5-Diimino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Imino-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Imino-azepan-1-yl, 2-Hydroxy-6-imino-piperazin-1-yl oder 2-Methoxy-6-imino-piperazin-1-yl, ganz besonders bevorzugt ist 2-Imino-piperidin-1-yl, sowie die entsprechenden Hydroxyimino-, Thioxo- und $=N-(CH_2)_{1-3}NA'^2$ - Derivate, wobei A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen bedeutet.

10

15

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

20

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Is ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

25

30

in Ia D fehlt
bedeutet;

35

in Ib M ein Phenylring

- 17 -

bedeutet;

in lc D eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-
 5 gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome
 durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O-
 und/oder 1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können, wobei
 jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und
 10 wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache
 Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin
 befindlichen Stickstoffes durch Hal, A, OR² oder N(R²)₂,
 auftreten kann, und wobei ferner auch eine CH₂-Gruppe
 der Alkylenkette durch eine C=O-Gruppe ersetzt sein
 15 kann,
 bedeutet;

in ld D eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-
 20 gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome
 durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O-
 und/oder 1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können, wobei
 jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und
 25 wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache
 Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin
 befindlichen Stickstoffes durch A oder NH₂, auftreten kann,
 bedeutet;

in le D -CO-NH-CO-, -CO-NH-CH₂-, -NH-CH=CH-, -O-CH=CH-,
 30 -N=CH-O-, -N=CH-NH-, -NH-NH-CO-, -NH-N=N-,
 -NH-CO-CH₂-, -NH-CO-O-, -N=CH-S-, -NH-CO-S-,
 -NH-CO-NH-, -NH-N=CH-, -S-N=CH-, =C-S-N=,
 -O-N=CH-, -O-NH-CO-, -NH-O-CO-, -N=CH-CH=CH-,
 35 -CH=N-CH=CH-, -N=N-CH=CH-, -N=CH-N=CH-,
 -N=CH-CH=N-, -N=N-N=CH-, -NH-CO-CH=CH-,

- 18 -

- 5
 -NH-CH=CH-CO-, -NH-CO-CH₂-CH₂-, -NH-CH₂-CH₂-CO-,
 -NH-CO-N=CH-, -N=CH-NH-CO-, -NH-CO-NH-CO-,
 -NH-CO-NH-CH₂-, -CH=N-N=CH-, -N⁻-S⁺=N-, -O-CH₂-O-,
 -CH=N-NH-CO-, -CH=CH-NH-, -NH-N=CH-,
 -O-CH₂CH₂-O-, -CO-NH-NH-CO-, -N=N-NH-CO-,
 -O-CO-NH-CH₂-, -O-CO-NH-CO- oder
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-
 bedeutet,
 10 und wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache Substitution
 der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes
 durch A oder NH₂, auftreten kann;
- 15 in If D -CH=N-CH=CH-, -NH-N=CH-, -O-N=CH- oder
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-
 bedeutet,
 und wobei zusätzlich an D eine einfache Substitution durch NH₂
 auftreten kann;
 20
- in Ig D fehlt oder
 -CH=N-CH=CH-, -NH-N=CH-, -O-N=CH- oder -CH₂-CH₂-
 CH₂-CH₂-
 25 bedeutet,
 und wobei, falls D vorhanden ist, zusätzlich an D eine einfache
 Substitution durch NH₂ auftreten kann;
- 30 in Ih R¹ H oder -[C(R³)₂]_n-N(R³)₂
 bedeutet;
- in Ii W -OC(R²)₂- oder -NR²C(R²)₂-
 bedeutet;
 35
- in Ij W -OC(R^{2a})₂- oder -NR²C(R^{2a})₂-,

- 19 -

- 5 R^{2a} H, A' oder Ar',
 A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen und wobei 1-7 H-
 Atome durch F ersetzt sein können und
 Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal
 substituiertes Phenyl oder Benzyl
 bedeuten;
- 10 in Ik X CONH
 bedeutet;
- in II Y Ar-diyl
 bedeutet;
- 15 in Im Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Cl oder F
 substituiertes Phenyl
 bedeutet;
- 20 in In T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten
 oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N-
 und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =S,
 =NR², =NOR², =NCOR², =NCOOR², =NOCOR² substituiert
 25 ist und ferner ein- oder zweifach durch Hal oder A
 substituiert sein kann
 bedeutet;
- 30 in Io T einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder
 ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-
 Atomen, der ein- oder zweifach durch =NR², =S oder
 =NOR² substituiert ist
 35 bedeutet;

- in Ip T ein- oder zweifach durch $=NR^{2b}$, $=S$ oder $=NOR^{2b}$
substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl,
Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-
Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl
5 bedeutet;
- in Iq T ein- oder zweifach durch $=NR^{2b}$, $=S$ oder $=NOR^{2b}$
substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl,
10 Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-
Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-
yl,
 R^{2b} H, $-CH_2CH_2NA'_2$, OH oder OA' ,
15 A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, wobei 1-7 H-Atome
durch F ersetzt sein können
bedeuten;
- in Ir T einfach durch $=NR^{2b}$ oder $=NOR^{2b}$ substituiertes
20 Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-
yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl,
Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,
 R^{2b} H, $-CH_2CH_2NA''_2$, OH oder OA'' ,
25 A'' Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl
bedeuten;
- in Is D fehlt oder
30 $-CH=N-CH=CH-$, $-NH-N=CH-$, $-O-N=CH-$ oder
 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$,
und wobei, falls D vorhanden ist, zusätzlich an D eine
einfache Substitution durch NH_2 auftreten kann;
M ein Phenylring,
35 R^1 H oder CH_2NH_2 ,

- 21 -

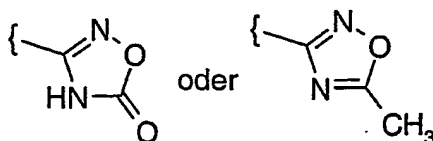
- W $-\text{OC}(\text{R}^{2a})_2-$ oder $-\text{NR}^2\text{C}(\text{R}^{2a})_2-$,
 R^{2a} H, A' oder Ar',
 A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen und wobei 1-7 H-
 Atome durch F ersetzt sein können und
 5 Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal
 substituiertes Phenyl oder Benzyl,
 X CONH,
 Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Cl oder F
 10 substituiertes Phenyl,
 T einfach durch $=\text{NR}^{2b}$ oder $=\text{NOR}^{2b}$ substituiertes
 Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1H-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-
 yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-Pyridazin-2-yl,
 15 Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,
 R^{2b} H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}'_2$, OH oder OA'',
 A'' Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl
 bedeuten;

20 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
 isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Weiterhin sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen
 25 Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten
 Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.
 Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden
 Teilformeln Iaa bis Iaf ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen
 30 und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I
 angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

- in Iaa D fehlt,
 M Phenyl,
 35 R¹ unsubstituiertes oder einfach durch OH substituiertes
 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$,

- 22 -

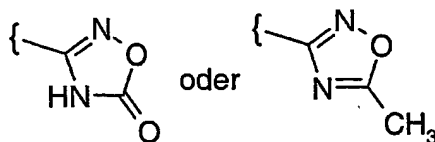


- 5 R^2 H, A oder $-(CH_2)_n-Ar$,
W NR^2CO ,
X $-C(R^2)_2$, $-C(R^3)_2O-$ oder $-C(R^2)_2NR^2$,
Y Ar-diyl,
10 T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten
oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N-
und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch $=S$,
 $=NR^{2b}$, $=NOR^{2b}$, $=NCOR^{2b}$, $=NCOOR^{2b}$, $=NOCOR^{2b}$
substituiert ist und ferner ein- oder zweifach durch Hal
15 oder A substituiert sein kann,
 R^{2b} H, OH oder OA' ,
 A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen,
Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch SO_2NH_2 ,
20 SO_2A oder $NHCONH_2$ substituiertes Phenyl,
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
n 0 oder 1,
bedeuten;

25

in lab

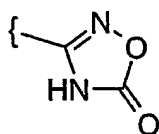
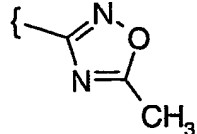
- D fehlt,
M Phenyl,
30 R^1 unsubstituiertes oder einfach durch OH substituiertes
 $-C(=NH)-NH_2$,



35

- R^2 H, A oder $-(CH_2)_n-Ar$,
W NR^2CO ,

- 23 -

- X $-\text{C}(\text{R}^2)_2$, $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{O}-$ oder $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{NR}^{2'}$,
 R^{2'} H,
 Y Ar-diyl,
 T ein- oder zweifach durch =S, =NR^{2b} oder =NOR^{2b}
 5 substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl,
 Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-
 Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-
 yl,
 10 R^{2b} H, OH oder OA',
 A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen,
 Ar unsubstituiertes Phenyl,
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 15 worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
 n 0 oder 1,
 bedeuten;
 in lac D fehlt,
 20 M Phenyl,
 R¹ CN, NH₂, CH₂NH₂, CH₂CH₂NH₂,
 unsubstituiertes oder einfach durch OH substituiertes
 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$,
 25  oder 
 R² H, A oder $-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}$,
 30 W NR^{2'}CO,
 X $-\text{C}(\text{R}^2)_2$, $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{O}-$ oder $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{NR}^{2'}$,
 Y Ar-diyl,
 R^{2'} H,
 35 T ein- oder zweifach durch =S, =NR^{2b} oder =NOR^{2b}
 substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl,

- 24 -

Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-
Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-
yl,

R^{2b} H, OH oder OA' ,

5

A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen,

Ar unsubstituiertes Phenyl,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

10

n 0 oder 1,

bedeuten;

in lad

D fehlt,

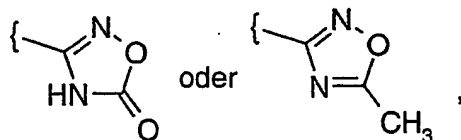
15

M Phenyl,

R^1 NH_2 , CH_2NH_2 , $CONH_2$,

unsubstituiertes oder einfach durch OH substituiertes
-C(=NH)- NH_2 ,

20



W $NHCO$,

X CH_2 oder $CH(Phenyl)$,

25

Y Phenylen,

T ein- oder zweifach durch $=S$, $=NR^{2b}$ oder $=NOR^{2b}$

substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl,
Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-
Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-
yl,

30

R^{2b} H, OH oder OA' ,

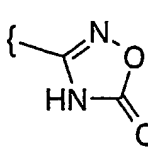
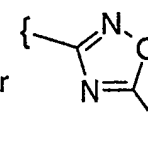
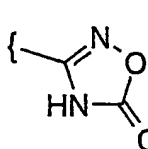
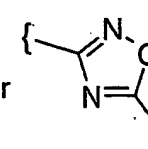
A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen,

A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen

35

bedeuten;

- 25 -

	in lae	D	fehlt,
		M	Phenyl,
5		R^1	CONH ₂ oder unsubstituiertes oder einfach durch OH substituiertes -C(=NH)-NH ₂ ,
10			 oder 
		W	NHCO,
		X	CH ₂ oder CH(Phenyl),
		Y	Phenylen,
15		T	ein- oder zweifach durch =S, =NR ^{2b} oder =NOR ^{2b} substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1 <i>H</i> -Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2 <i>H</i> - Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2- yl,
20		R^{2b}	H, OH oder OA',
		A'	Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen,
		A	Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen
25			bedeuten;
	in laf	D	fehlt,
		M	Phenyl,
		R^1	CN, NH ₂ , CH ₂ NH ₂ , CH ₂ CH ₂ NH ₂ , unsubstituiertes oder einfach durch OH substituiertes -C(=NH)-NH ₂ ,
30			 oder 
35		R^2	H, A oder -(CH ₂) _n -Ar,

- 26 -

- 5
10
15
- W $-\text{OC}(\text{R}^2)_2-$ oder $-\text{NR}^2\text{C}(\text{R}^2)_2-$,
X CONH oder $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2$,
Y Alkylen, Ar-diyl oder Pyridin-diyl,
T ein- oder zweifach durch $=\text{NR}^{2b}$ oder $=\text{NOR}^{2b}$ substituiertes
Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-
yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl,
Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,
Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A
substituiertes Phenyl,
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
n 0 oder 1,
bedeuten;

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

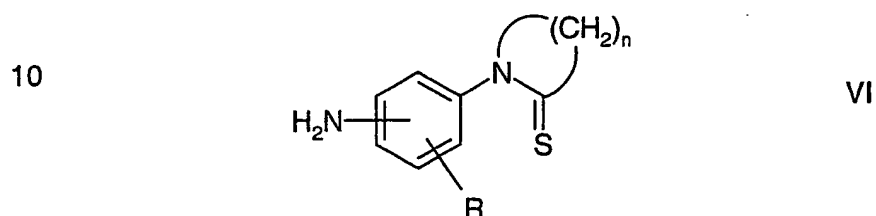
20 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)
25 beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

30 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

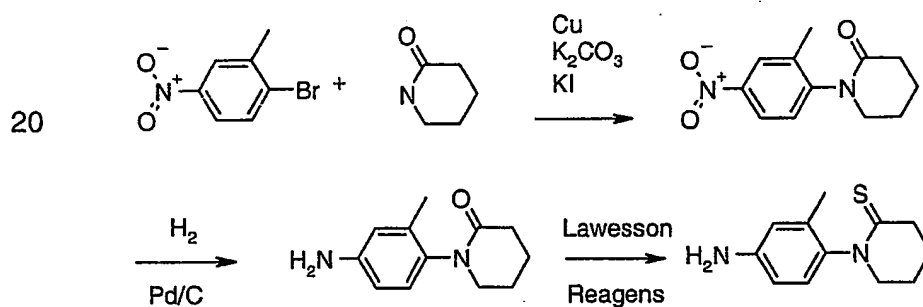
35

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II, III, IV und V sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

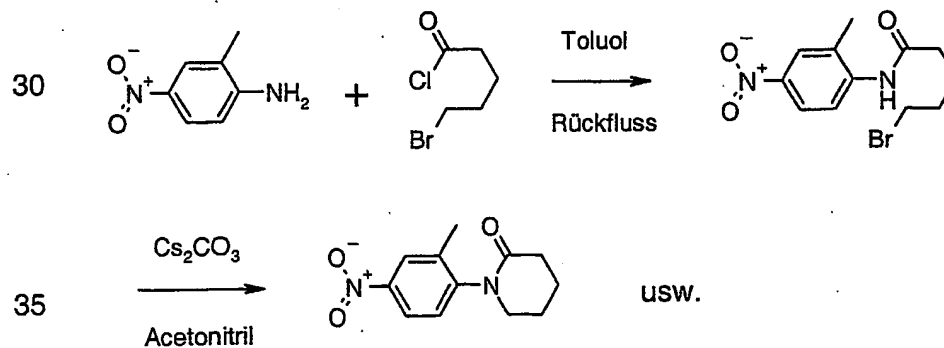
- 5 Nach folgendem Schema lassen sich **alle** Verbindungen der folgenden Formel VI (mit R = H oder Methyl; n = 3, 4 oder 5) synthetisieren.



- 15 Z.B. Synthese von 1-(4-Amino-2-methylphenyl)-piperidin-2-thion:

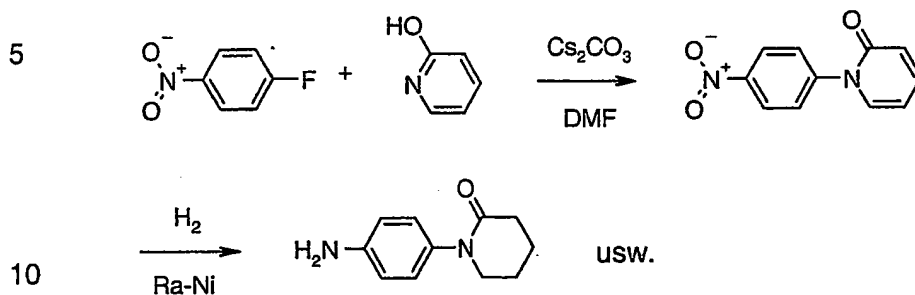


Alternativsynthese:



- 28 -

Synthese des Phenylpiperidin-thion-bausteins ohne Methylgruppe:



Gegenstand der Erfindung sind daher auch Verbindungen der Formel VI sowie deren Salze.

15

Eine Base der Formel VI kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

35

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

5 Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der
10 Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Phenolkomponente der Formel II bzw. des Alkylierungsderivates der Formel III kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen
15 einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie
20 Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykol-
25 monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefel-
30 kohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

35 Verbindungen der Formel I können weiter vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

- 30 -

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel und unter Bedingungen wie oben angegeben.

5 In den Verbindungen der Formel IV bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Aryl-
sulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

10 Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

15 Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen
20 Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Carboxykomponente der Formel IV.

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der
25 Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa
30 -30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die oben genannten.

35 Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch

Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

5 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, 10 eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I 15 entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

20 Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

25 Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, 30 nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im 35 übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit

dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem
5 Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC
10 (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

15 Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des
20 Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen
25 Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl
30 besonders bevorzugt sind.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit
35 starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder

Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie
5 Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme);
10 Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure;
15 Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100°
20 verseift werden.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder
25 substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$ umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

30 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen
35 insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.

Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische

oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

5 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch
10 aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte
15 Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

20 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit
25 mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

30 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

35 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder

anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der

eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher
5 die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren
10 Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
15

- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
und
20
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate
25 Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
30 und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate,
35 Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

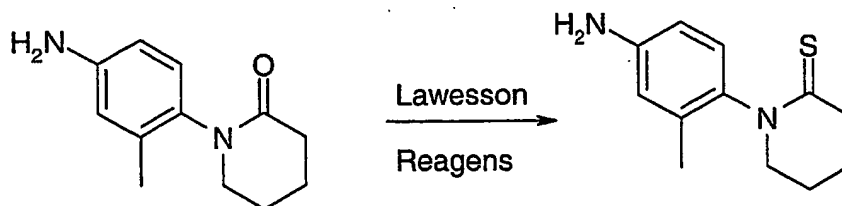
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen,
myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina
pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne,
Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen,
in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den
nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls
erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des
Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit
Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase
über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an
Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel:
Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$
ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$ (wenn
nichts anderes angegeben)

Beispiel 1

Herstellung eines Aminbausteines:



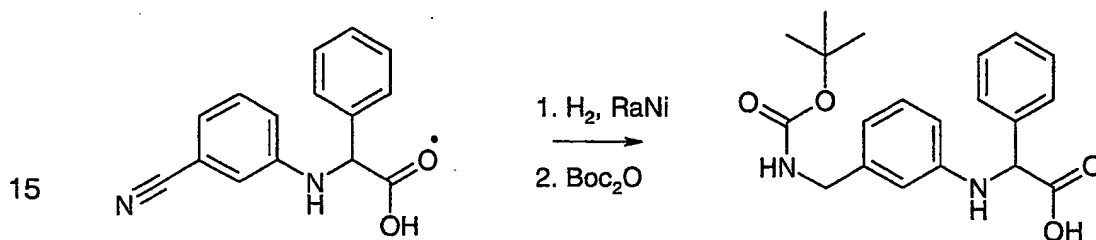
10 g (48.95 mmol) 1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-piperidin-2-on werden
zusammen mit 9.9 g (24.48 mmol) 2,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-
[1,3,2,4]dithiadiphosphetan 2,4-disulfide (Lawesson - Reagens) in 70ml
wasserfreiem Toluol zum Sieden erhitzt. Nach 40 min. wird das

- 40 -

Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Dichlormethan (DCM)/ 1 M wässriger Salzsäure aufgenommen. Nach mehrmaligem Waschen mit DCM stellt man mit konz. Natronlauge auf einen pH-Wert von 12 ein. Extraktion mit DCM, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen des Lösungsmittels liefern 9.25g (41.98 mmol) 1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-piperidin-2-thion.

Herstellung eines Säurebausteines:

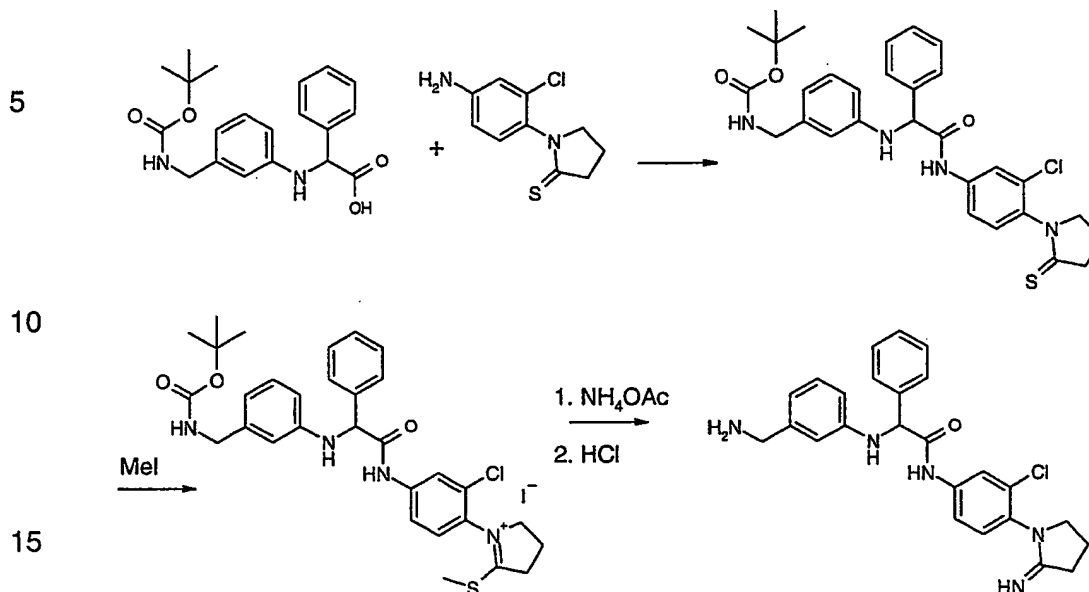
10



5 g (19.82 mmol) (R,S)-(3-Cyan-phenylamino)-phenylacetic acid werden in 50 ml ammoniakalischem Methanol unter Druck an Raney-Nickel bei 50°C bis zum vollständigem Umsatz hydriert. Nach Filtration wird das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird in 80ml 1,4-Dioxan / Wasser (1:1) gelöst und mit 3.4 g (32.08 mmol) Na_2CO_3 versetzt. Anschließend tropft man unter Kühlung im Eisbad eine Lösung von 3.5g (16.04 mmol) Di-tert-butyl-dicarbonat in 40ml 1,4-Dioxan zum Reaktionsgemisch. Nach 19 Stunden wird das Dioxan abdestilliert und die wässrige Phase mit 2 M wässriger Salzsäurelösung auf pH = 3.5 eingestellt. Nach Extraktion mit Ethylacetat, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen der Extrakte erhält man 4.51 g (10.78 mmol) (R,S)-[3-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenylamino]-phenylacetic acid.

35

Herstellung von 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-N-[3-chlor-4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid :



1.1 637 mg (2.81 mmol) 1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-piperidin-2-thion
 20 und 1g (2.81 mmol) (R,S)-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl-
 amino]-phenylelessigsäure werden in 20 ml DMF gelöst und nacheinander
 mit 592.6 mg (3.09 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid
 Hydrochlorid, 473.4 mg (2.81 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat, sowie
 25 1.24 ml (11.24 mmol) 4-Methylmorpholin versetzt. Nach 3 Tagen wird das
 Reaktionsgemisch in 100 ml Eiswasser eingerührt und vom Niederschlag
 abfiltriert. Nach Trocknung erhält man 1.17 g (2.07 mmol) (R,S)-[3-({[3-
 Chlor-4-(2-thioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-phenyl-methyl)-amino]-
 30 benzyl]-carbaminsäure-*tert*-butyl-ester, ESI: 565, 567.

1.2 350 mg (0.62 mmol) (R,S)-[3-({[3-Chlor-4-(2-thioxo-pyrrolidin-1-yl)-
 phenylcarbamoyl]-phenyl-methyl)-amino]-benzyl]-carbaminsäure-*tert*-butyl-
 35 ester werden in 10 ml wasserfreiem Aceton gelöst und mit 0.4 ml (0.68
 mmol) Iodmethan versetzt. Nach 48 Stunden wird das Reaktionsgemisch
 zur Trockene eingengt. Man erhält 0.49 g (R,S)-1-(4-{2-[3-(*tert*-Butoxy-

carbonylamino-methyl)-phenylamino]-2-phenyl-acetylamino}-2-chloro-phenyl)-5-methylsulfanyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrolium Iodid als Rohprodukt, ESI: 579, 581.

- 5 1.3 490 mg (0.69 mmol) (R,S)-1-(4-{2-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenylamino]-2-phenyl-acetylamino}-2-chloro-phenyl)-5-methyl-sulfanyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrolium Iodid werden in 30 ml ketonfreiem
Ethanol gelöst und mit 266 mg (3.45 mmol) Ammoniumacetat versetzt und
10 zum Sieden erhitzt. Nach 1.5 Stunden wird abfiltriert und zur Trockene eingedampft. Nach Chromatographie erhält man 148 mg (0.27 mmol) [3-
({[3-Chloro-4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-phenyl-methyl)-amino)-benzyl]-carbaminsäure-*tert*-butyl ester. Dieses wird anschließend
15 mit 4 ml HCl in Ether versetzt. Nach 1.5 Stunden filtriert man ab und erhält 117 mg (0.24 mmol) (R,S)-2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-chloro-4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid. ("AB"), ESI 448, 450.

- 20 Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

- 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-methyl-4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid;
25 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-chlor-4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid;
2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-trifluormethyl-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-imino-2-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid;
30 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-fluor-4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-chlorphenyl)-acetamid;
2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-methyl-4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid;
35 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-chlor-4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-chlorphenyl)-acetamid;

- 43 -

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-N-[3-methyl-4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid;

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-N-[3-methyl-4-(2-(2-dimethylamino-ethylimino)-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid;

5 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-N-[3-methyl-4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-chlorophenyl)-acetamid;

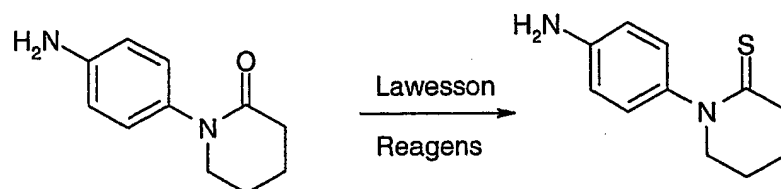
2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-N-[3-trifluormethyl-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-imino-2-yl)-phenyl]-2-(2-chlorophenyl)-acetamid.

10

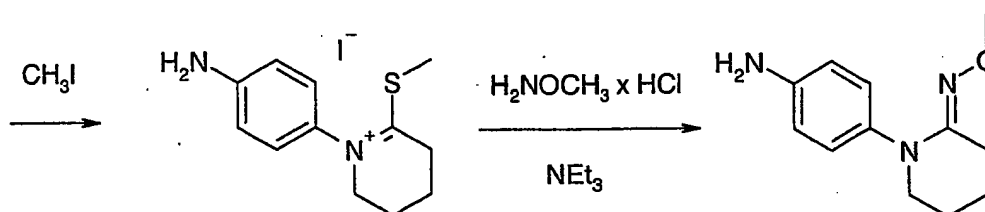
Beispiel 2

Herstellung eines Aminbausteins:

15



20



25

15 g (78.8 mmol) 1-(4-Aminophenyl)-piperidin-2-on werden zusammen mit
 30 16.0 g (39.5 mmol) 2,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-[1,3,2,4]dithiadiphosphetan
 2,4-disulfid (Lawesson-Reagens) in 100 ml wasserfreiem Toluol zum
 Sieden erhitzt. Nach 45 min. wird das Lösungsmittel verdampft und der
 Rückstand in Dichlormethan und 2 N HCl aufgenommen. Die wässrige
 35 Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert und mit konz. NaOH auf
 einen pH-Wert von 12 eingestellt. Extraktion mit Dichlormethan, Trocknen

- 44 -

über Natriumsulfat und Eindampfen des Lösungsmittels liefern 1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-2-thion als farblosen Feststoff, ESI 207.

5 Eine Lösung von 3.74 g (18.1 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-2-thion in 30 ml Aceton wird mit 1.25 ml (20.0 mmol) Iodmethan versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft: 1-(4-Amino-phenyl)-6-methylsulfanyl-2,3,4,5-tetrahydro-

10

Eine Lösung von 2.68 g (12.1 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-6-methylsulfanyl-2,3,4,5-tetrahydropyridinium-iodid und 1.01 g (12.1 mmol) O-Methylhydroxylammoniumchlorid in 30 ml Ethanol wird mit 3.5 ml (25 mmol) Triethylamin versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, in Wasser aufgenommen und der entstandene Niederschlag abfiltriert: 1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-2-on-O-methyl-oxim als farbloser Feststoff; ESI 220.

15

20

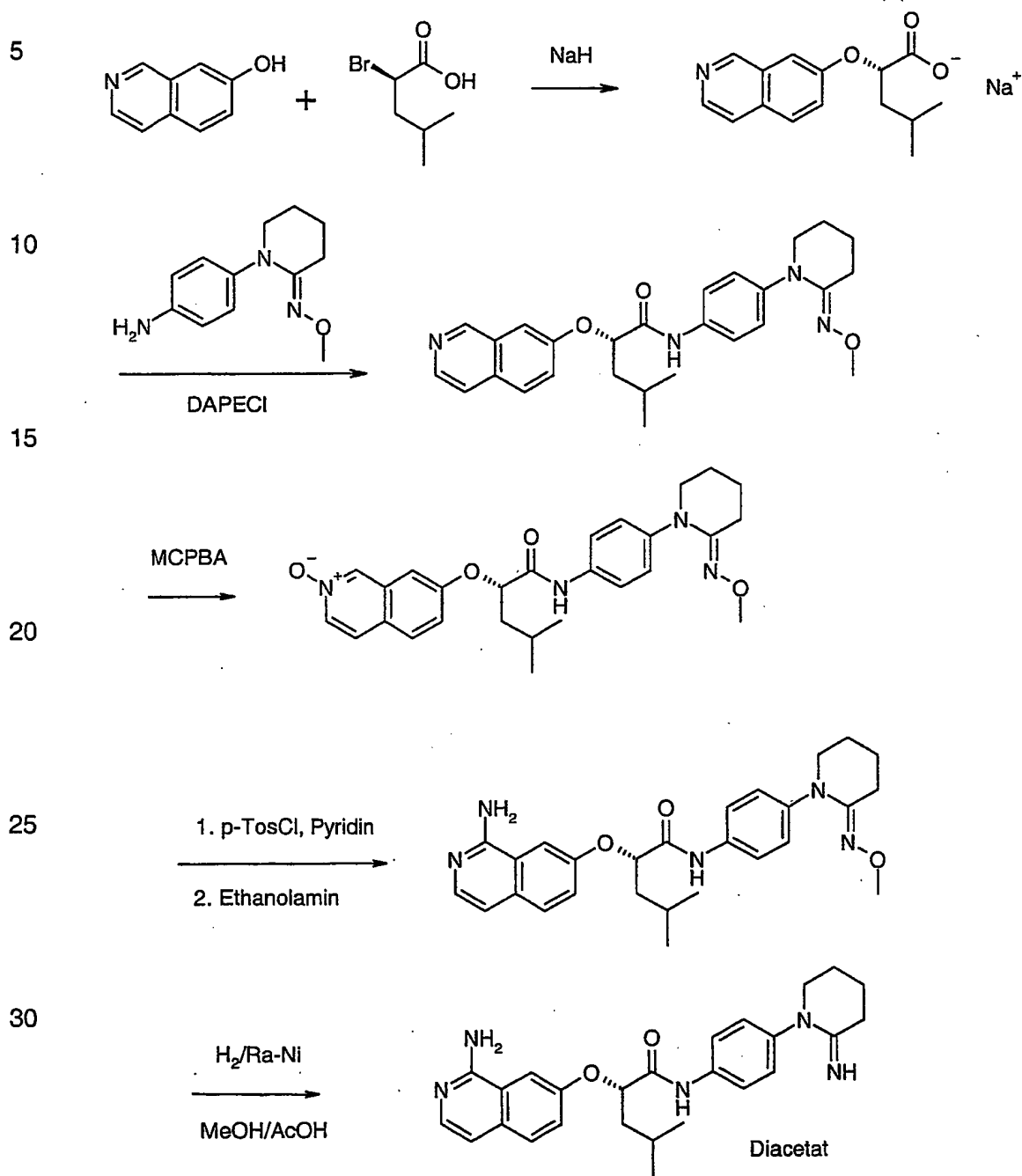
25

30

35

- 45 -

Herstellung von 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid:



2.1 Eine Lösung von 5.00 g (34.4 mmol) 7-Hydroxyisochinolin und 6.72 g (34.4 mmol) (R)-2-Brom-4-methylpentansäure in 50 ml Tetrahydrofuran wird mit 2.76 g (68.9 mmol) Natriumhydrid, 60%ig in Paraffinöl, versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und mit heißem Acetonitril digeriert. Der Niederschlag wird abfiltriert: Rohes Natrium-(S)-2-(isochinolin-7-yloxy)-4-methylpentanoat (enthält noch Natriumbromid) als gelblicher Feststoff; ESI 260.

2.2 Eine Lösung von 384 mg (ca. 1.00 mmol) Natrium-(S)-2-(isochinolin-7-yloxy)-4-methylpentanoat, 219 mg (1.00 mmol) 1-(4-Aminophenyl)-piperidin-2-on-O-methyl-oxim, 249 mg (1.3 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) und 135 mg (1.00 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) in 2 ml DMF wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: (S)-2-(Isochinolin-7-yloxy)-4-methylpentansäure-[4-(2-methoxyimino-piperidin-1-yl)-phenyl]-amid als farbloser Feststoff; ESI 461.

2.3 Eine Lösung von 360 mg (0.782 mmol) (S)-2-(Isochinolin-7-yloxy)-4-methylpentansäure-[4-(2-methoxyimino-piperidin-1-yl)-phenyl]-amid in 10 ml Dichlormethan wird mit 173 mg (1.00 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Dichlormethan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird eingedampft: (S)-4-Methyl-2-(2-oxy-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-[4-(2-methoxyimino-piperidin-1-yl)-phenyl]-amid als farbloser Feststoff; ESI 477

2.4 Eine Lösung von 370 mg (0.777 mmol) 4-Methyl-2-(2-oxy-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-[4-(2-methoxyimino-piperidin-1-yl)-phenyl]-amid in 1 ml Pyridin wird mit 191 mg (1.00 mmol) 4-Toluolsulfonylchlorid versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel

wird abdestilliert, der Rückstand in 2 ml Ethanolamin gelöst und 42 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule chromatographiert: (S)-2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid ("BA") als farbloser Feststoff; ESI 476.

2.5 Eine Lösung von 50 mg (0.105 mmol) (S)-2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-4-methyl-pentansäure-[4-(2-methoxyimino-piperidin-1-yl)-phenyl]-amid in 10 ml Methanol wird mit 300 mg Raney-Nickel und 5 mg Essigsäure versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft: (S)-2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid, Diacetat ("BB") als farbloser Feststoff; ESI 446.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[3-methyl-4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[3-methyl-4-(2-methoxyimino-piperidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid;

2-(3-Amino-benzo[d]-isoxazol-5-ylamino)-N-[3-chlor-4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(2-methoxyimino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid.

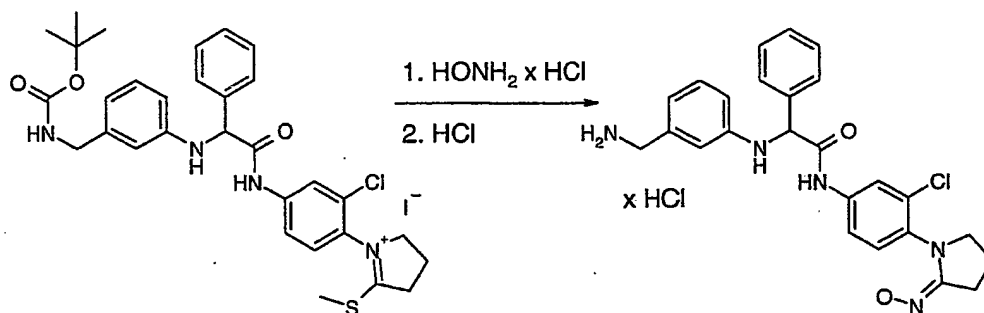
2-(3-Amino-1H-indazol-5-ylamino)-N-[3-chlor-4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid.

Beispiel 3

Herstellung von 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-N-[3-chlor-4-(2-hydroxyimino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid

5

10



15

20

25

150 mg (0.21 mmol) (R,S)-1-(4-{2-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenylamino]-2-phenyl-acetyl-amino}-2-chloro-phenyl)-5-methylsulfanyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrolium Iodid werden in 10 ml ketonfreiem Ethanol gelöst und mit 14.59 mg (0.21 mmol) Hydroxylammonium Hydrochlorid sowie 0.06 ml (0.42 mmol) Triethylamin versetzt. Nach 20 Stunden wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand in Wasser eingerührt und abfiltriert. Das Rohprodukt wird nach der Trocknung mit 20 ml HCl in Ether versetzt. Nach 20 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und mit Ether ausgerührt. Man erhält 34 mg (0.07 mmol) (R,S)-2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-N-[3-chloro-4-(2-hydroxyimino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid ("AA"), ESI 464.

30

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

35

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-N-[3-methyl-4-(2-hydroxyimino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid;

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-N-[3-chlor-4-(2-hydroxyimino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid;

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-N-[3-trifluormethyl-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-hydroxyimino-2-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid;

Beispiel 4

10 *Herstellung von 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-N-[3-chlor-4-(2-thioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid*

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung der Thioxo-
aminkomponente mit der BOC-geschützten Carboxykomponente und
anschließender Schutzgruppenabspaltung

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-N-[3-chlor-4-(2-thioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid;

und analog

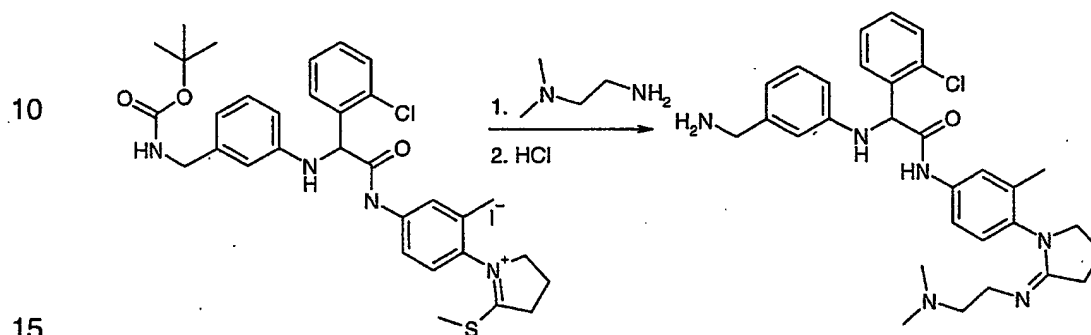
2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-N-[3-methyl-4-(2-thioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-chlorphenyl)-acetamid;

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-N-[3-fluor-4-(2-thioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-chlorphenyl)-acetamid;

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-N-[3-fluor-4-(2-thioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid.

Beispiel 5

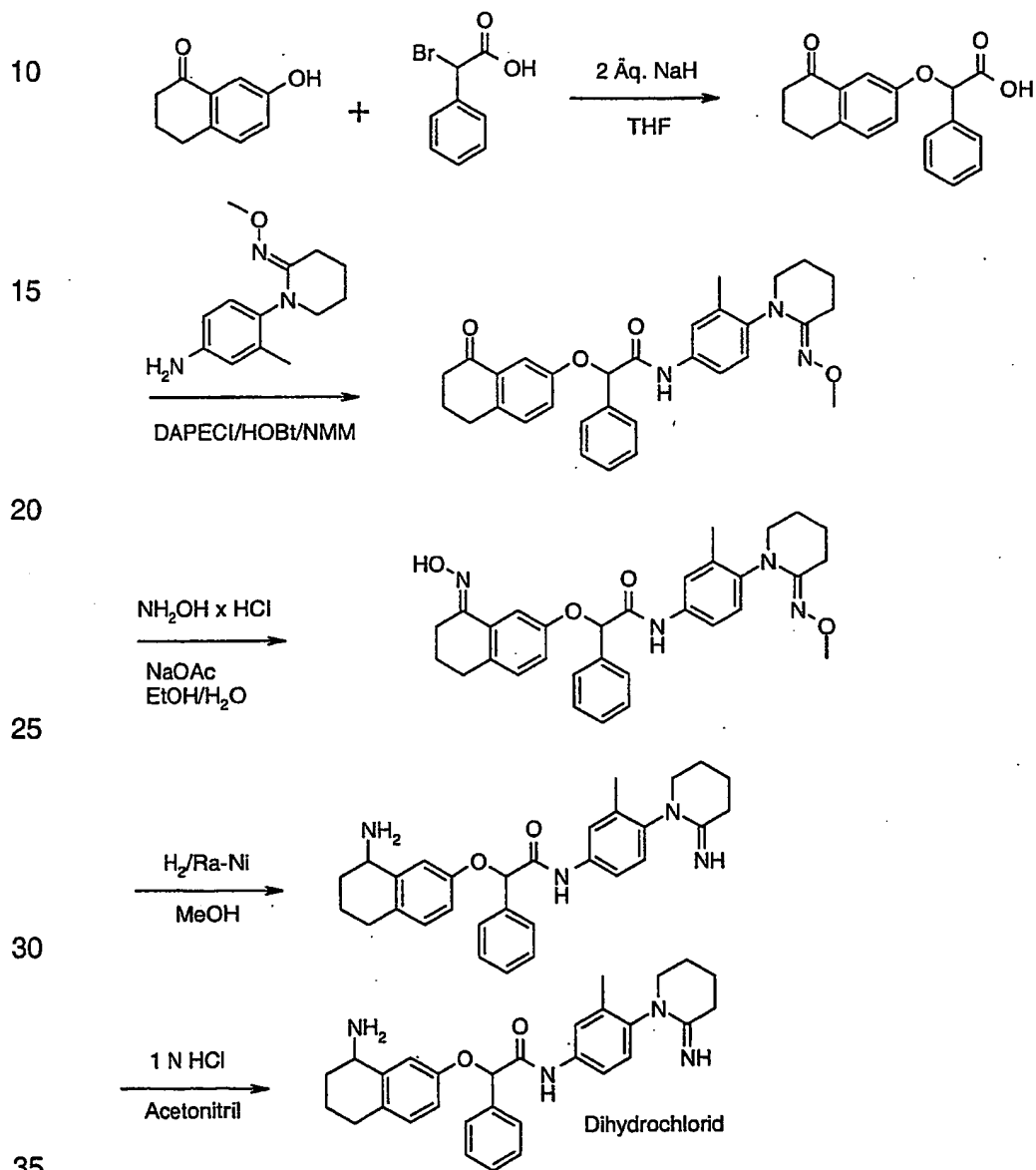
Herstellung von 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-N-[3-methyl-4-(2-(2-dimethylamino-ethylimino)-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-chlor)-phenyl-acetamid ("DA"):



52 mg (0.07 mmol) (R,S)-1-(4-{2-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenylamino]-2-(2-chlor-phenyl)-acetyl-amino}-2-methyl-phenyl)-5-methylsulfanylmethyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrolium Iodid werden in 10 ml ketonfreiem Ethanol gelöst und mit 0.04 ml (0.36 mmol) N,N-Dimethylethylendiamin versetzt und zum Sieden erhitzt. Nach 2 Stunden wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 100 ml Ethylacetat aufgenommen und 2 mal mit je 30 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über NaSO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 66 mg {3-[(2-Chlor-phenyl)-{4-[2-(2-dimethylamino-ethylimino)-pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-phenylcarbonyl}-methyl)-amino]-benzyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester. Das Rohprodukt wird nach der Trocknung mit 10 ml HCl in Ether versetzt. Nach 22 Stunden filtriert man ab und erhält 41 mg des Produkts "DA".

Beispiel 6

Die Herstellung von 2-(5-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yloxy)-N-[4-(3-imino-2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid erfolgt analog nachstehendem Schema:



- 52 -

Analog erhält man die Verbindung

2-(5-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yloxy)-2-(2-fluor-phenyl)-*N*-
[4-(3-imino-2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-3-methyl-phenyl]-acetamid.

5

Pharmakologische Daten

10 Affinität zu Rezeptoren

Tabelle 1

Verbindung Nr.	FXa-IC ₅₀ [M]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
"AB"	5.8 x 10 ⁻⁸	9.9 x 10 ⁻⁸
"BA"	6.8 x 10 ⁻⁷	4.9 x 10 ⁻⁷
"BB"	2.7 x 10 ⁻⁸	2.0 x 10 ⁻⁸
"AA"	2.2 x 10 ⁻⁷	2.9 x 10 ⁻⁷
"DA"	6.6 x 10 ⁻⁸	1.3 x 10 ⁻⁷

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

30 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

35

Beispiel E: Tabletten

5 Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

10 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

15 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

25 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

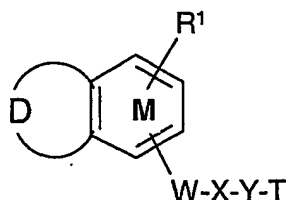
30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

D

fehlt oder

eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O- und/oder 1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch Hal, A, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$, OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN , COOR^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , SO_2NR^2 und/oder $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ auftreten kann, und wobei ferner auch eine CH_2 -Gruppe der Alkylenkette durch eine C=O -Gruppe ersetzt sein kann,

15

20

25

M

ein Phenylring oder ein aromatischer Heterocyclus, der 1-2 N-, O- und/oder S-Atome enthalten kann,

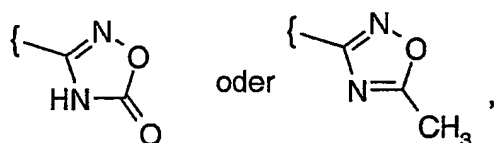
R¹

H, Hal, A, OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN , COOR^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}$ oder $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-N}(\text{R}^3)_2$, CN , unsubstituiertes oder einfach durch C(=O)R^3 , COOR^3 , OR^3 oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiertes $-\text{C(=NH)-NH}_2$,

30

35

- 56 -



- 5
- R^2 H, A, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Ar}$, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Het}$, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$,
 $-[C(R^3)_2]_n\text{-N(R}^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_n\text{-OR}^3$,
- $R^{2'}$ H, A, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Ar}'$, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Het}'$, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$,
 $-[C(R^3)_2]_n\text{-N(R}^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_n\text{-OR}^3$,
- 10 $R^{2''}$ H, A, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Ar}'$ oder $-[C(R^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$,
 $-[C(R^3)_2]_n\text{-N(R}^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_n\text{-OR}^3$,
- R^3 H oder A,
- W $-C(R^2)_2$ -, $-[C(R^2)_2]_2$ -, $-OC(R^2)_2$ - oder $-NR^2C(R^2)_2$ -, $-NR^2CO$ -
15 oder $-CONR^2$ -,
- X $CONR^2$, $CONR^2C(R^3)_2$, $-C(R^3)_2NR^2$ oder $-C(R^3)_2NR^2C(R^3)_2$,
 $-C(R^3)_2O$ - oder $-C(R^3)_2OC(R^3)_2$ -,
- Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,
- 20 T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-
und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch $=S$, $=NR^2$,
 $=NOR^2$, $=NCOR^2$, $=NCOOR^2$, $=NOCOR^2$ substituiert ist und
ferner ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,
- 25 $-[C(R^3)_2]_n\text{-Ar}$, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Het}$, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$, OR^3 ,
 $N(R^3)_2$, NO_2 , CN , $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA ,
 $NR^2CON(R^2)_2$, NR^2SO_2A , COR^2 , SO_2NR^2 und/oder $S(O)_m A$
substituiert sein kann,
- 30 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome
und/oder durch $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-
Atome durch F ersetzt sein können,
- 35 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,
 OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA ,

- $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, COR^3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$,
 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-COOR}^2$ oder $-\text{O-[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_o\text{-COOR}^2$ substituiertes
 Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- 5 Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A
 substituiertes Phenyl oder Benzyl,
- 10 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-
 Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
 durch Carbonylsauerstoff, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^3)_2$, Hal, A, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$,
 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}^1$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-OR}^2$,
 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-COOR}^2$,
 15 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-CON}(\text{R}^2)_2$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-NR}^2\text{COA}$, $\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$,
 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , SO_2NR^2 und/oder $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$
 substituiert sein kann,
- 20 Het^1 einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-
 Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch
 Carbonylsauerstoff, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^3)_2$, Hal, A, $\text{OR}^{2''}$, $\text{N}(\text{R}^{2''})_2$, NO_2 ,
 CN, $\text{COOR}^{2''}$, $\text{CON}(\text{R}^{2''})_2$, $\text{NR}^{2''}\text{COA}$, $\text{NR}^{2''}\text{CON}(\text{R}^{2''})_2$,
 $\text{NR}^{2''}\text{SO}_2\text{A}$, $\text{COR}^{2''}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{2''}$ und/oder $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ substituiert
 sein kann,
- 25 Hal F, Cl, Br oder I,
 n 0, 1 oder 2,
 m 0, 1 oder 2,
 o 1, 2 oder 3
- 30 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.
- 35 2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
 D fehlt,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin
M ein Phenylring bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
10 Verhältnissen.
4. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 3, worin
D eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-
15 gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome
durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O- und/oder
1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens
bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei zusätzlich eine
ein-, zwei- oder dreifache Substitution der Alkylenkette
20 und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch Hal, A,
OR² oder N(R²)₂, auftreten kann, und wobei ferner auch eine
CH₂-Gruppe der Alkylenkette durch eine C=O-Gruppe ersetzt
sein kann,
25 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
- 30 5. Verbindungen nach Anspruch 1, 3 oder 4, worin
D eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-
gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome
durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O- und/oder
1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens
35 bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei zusätzlich eine
ein-, zwei- oder dreifache Substitution der Alkylenkette

und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch A oder
NH₂, auftreten kann,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, 3, 4 oder 5, worin

D -CO-NH-CO-, -CO-NH-CH₂-, -NH-CH=CH-, -O-CH=CH-,
-N=CH-O-, -N=CH-NH-, -NH-NH-CO-, -NH-N=N-,
-NH-CO-CH₂-, -NH-CO-O-, -N=CH-S-, -NH-CO-S-,
-NH-CO-NH-, -NH-N=CH-, -S-N=CH-, =C-S-N=, -O-N=CH-,
-O-NH-CO-, -NH-O-CO-, -N=CH-CH=CH-,
-CH=N-CH=CH-, -N=N-CH=CH-, -N=CH-N=CH-,
-N=CH-CH=N-, -N=N-N=CH-, -NH-CO-CH=CH-,
-NH-CH=CH-CO-, -NH-CO-CH₂-CH₂-, -NH-CH₂-CH₂-CO-,
-NH-CO-N=CH-, -N=CH-NH-CO-, -NH-CO-NH-CO-,
-NH-CO-NH-CH₂-, -CH=N-N=CH-, -N⁻-S⁺=N-, -O-CH₂-O-,
-CH=N-NH-CO-, -CH=CH-NH-, -NH-N=CH-, -O-CH₂CH₂-O-,
-CO-NH-NH-CO-, -N=N-NH-CO-, -O-CO-NH-CH₂-,
-O-CO-NH-CO- oder -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-

bedeutet,

und wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache Substitution der
Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch A
oder NH₂, auftreten kann,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

7. Verbindungen nach Anspruch 1, 3, 4, 5 oder 6,
worin

D -CH=N-CH=CH-, -NH-N=CH-, -O-N=CH- oder
-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-

bedeutet,

und wobei zusätzlich an D eine einfache Substitution durch NH_2 auftreten kann,

5

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

8. Verbindungen nach Anspruch 1

10

worin

D fehlt oder

$-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}-$ oder

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

15

bedeutet,

und wobei, falls D vorhanden ist, zusätzlich an D eine einfache Substitution durch NH_2 auftreten kann,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20

9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-8,

worin

25

R^1 H oder $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30

10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-9,

worin

W $-\text{OC}(\text{R}^2)_2-$ oder $-\text{NR}^2\text{C}(\text{R}^2)_2-$,

bedeutet,

35

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5 11. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-10, worin
- W $-\text{OC}(\text{R}^{2a})_2-$ oder $-\text{NR}^2\text{C}(\text{R}^{2a})_2-$,
R^{2a} H, A' oder Ar',
- 10 A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen und wobei 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können und
- Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl oder Benzyl,
- 15 bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 20 12. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-11, worin
- X CONH bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
- 25 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
13. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-12, worin
- 30 Y Ar-diyl bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
- 35 Verhältnissen.

14. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-13,
worin
Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Cl oder F
substituiertes Phenylen bedeutet,
5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
- 10 15. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-14,
worin
T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N-
15 und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =S, =NR²,
=NOR², =NCOR², =NCOOR², =NOCOR² substituiert ist und
ferner ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiert sein
kann,
bedeutet,
20 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
- 25 16. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-15,
worin
T einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten
Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder
30 zweifach durch =NR², =S oder =NOR² substituiert ist,
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
35 Verhältnissen.

17. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-16,
worin
T ein- oder zweifach durch $=NR^2$, $=S$ oder $=NOR^2$ substituiertes
Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl,
5 Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl,
Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
10 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
18. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-17,
worin
15 T ein- oder zweifach durch $=NR^{2b}$, $=S$ oder $=NOR^{2b}$
substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl,
Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-
Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,
20 R^{2b} H, $-CH_2CH_2NA'$, OH oder OA' ,
 A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, wobei 1-7 H-Atome
durch F ersetzt sein können,
bedeuten,
25 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
- 30 19. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-18,
worin
T einfach durch $=NR^{2b}$ oder $=NOR^{2b}$ substituiertes
Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl,
Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl,
35 Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,

- R^{2b} H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}'_2$, OH oder OA'' ,
 A'' Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl
 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.
20. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-19,
 worin
 D fehlt oder
 $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}-$ oder
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 und wobei, falls D vorhanden ist, zusätzlich an D eine
 einfache Substitution durch NH_2 auftreten kann,
 M ein Phenylring,
 R^1 H oder CH_2NH_2 ,
 W $-\text{OC}(\text{R}^{2a})_2-$ oder $-\text{NR}^2\text{C}(\text{R}^{2a})_2-$,
 R^{2a} H, A' oder Ar' ,
 A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen und wobei 1-7 H-
 Atome durch F ersetzt sein können und
 Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal
 substituiertes Phenyl oder Benzyl,
 X CONH ,
 Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Cl oder F
 substituiertes Phenyl,
 T einfach durch $=\text{NR}^{2b}$, $=\text{S}$ oder $=\text{NOR}^{2b}$ substituiertes
 Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1H-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl,
 Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-Pyridazin-2-yl,
 Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,
 R^{2b} H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}'_2$, OH oder OA'' ,
 A'' Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl

bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

5

21. Verbindungen gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

10

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-chlor-4-(2-hydroxy-
imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid;

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-chlor-4-(2-imino-
pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid;

15

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-methoxyimino-
piperidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-
phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid;

20

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-methyl-4-(2-hydroxy-
imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid;

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-methyl-4-(2-imino-
piperidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid;

25

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-chlor-4-(2-hydroxy-
imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid;

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-chlor-4-(2-imino-
pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid;

30

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-imino-
piperidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid;

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-trifluormethyl-4-(2-aza-
bicyclo[2.2.2]-octan-3-imino-2-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-
acetamid;

35

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-trifluormethyl-4-(2-aza-
bicyclo[2.2.2]-octan-3-hydroxyimino-2-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-
acetamid;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[3-methyl-4-(2-methoxy-
imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid;

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-fluor-4-(2-imino-
pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-chlorphenyl)-acetamid;

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-methyl-4-(2-imino-
pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid;

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-chlor-4-(2-imino-
pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-chlorphenyl)-acetamid;

2-(3-Amino-benzo[d]-isoxazol-5-ylamino)-*N*-[3-chlor-4-(2-
imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-
phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid;

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(2-methoxyimino-
pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid;

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-methyl-4-(2-(2-
dimethylamino-ethylimino)-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-chlor)-
phenyl-acetamid,

2-(5-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yloxy)-*N*-[4-(3-
imino-2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-
acetamid,

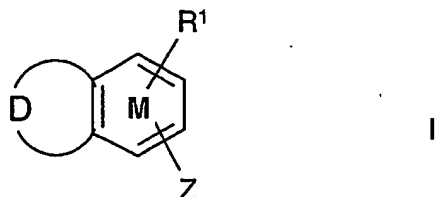
2-(5-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yloxy)-2-(2-fluor-
phenyl)-*N*-[4-(3-imino-2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-3-methyl-
phenyl]-acetamid,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

22. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den
Ansprüchen 1-21 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß
man

a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,
 worin W $-OC(R^2)_2-$ oder $-NR^2C(R^2)_2-$ bedeutet,

eine Verbindung der Formel II



worin

Z OH oder NHR^2 bedeutet

und R^1 , R^2 , D und M die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen
 haben,

mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe
 vorliegt, diese geschützt ist,

mit einer Verbindung der Formel III



worin

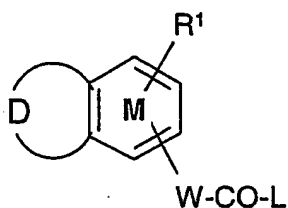
L Cl, Br oder I bedeutet und R^2 , X, Y und T die in Anspruch 1
 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,

b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,
 worin X $CONR^2$ oder $CONR^2C(R^3)_2$ bedeutet,

eine Verbindung der Formel IV



5

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet bedeutet

10

und R¹, D, M und W die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen
haben,

mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe
vorliegt, diese geschützt ist,

15

mit einer Verbindung der Formel V



V

worin

20

Z' NHR² oder NHR²C(R³)₂ bedeutet

und R², Y und T die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen
haben,

umsetzt,

25

und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,

c) und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen
Rest T und/oder R¹ in einen anderen Rest T und/oder R¹ umwandelt,

30

indem man beispielsweise

- i) eine Sulfanylverbindung in eine Iminoverbindung umwandelt,
- ii) eine Aminoschutzgruppe abspaltet,

35

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

- 5
23. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.
24. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.
- 10
25. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie
- 15
- gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
26. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere,
- 20
- einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
27. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der
- 25
- Ansprüche 1 bis 21 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach
- 30
- Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.
28. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- 35
- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21 und/oder ihrer

pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere,
einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
und

5

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren
Arzneimittelwirkstoffs.

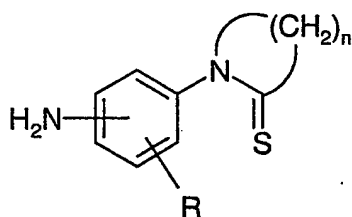
10

29. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

20

30. Zwischenverbindungen der Formel VI

25



VI

30

worin

R H , F , Cl oder A' ,

A' Alkyl mit 1-6 C-Atomen, wobei 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

n 3, 4 oder 5 bedeuten,

35

sowie deren Salze.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/EP 03/02349

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/402 A61K31/451 C07D207/22 C07D211/72 C07D401/12 C07D453/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 71493 A (COR THERAPEUTICS INC (US)) 30 November 2000 (2000-11-30) cited in the application page 1, paragraph 2 Formeln XXVIII-XXXI, XXXIII, Seiten 45-48 claim 1	1-30
X	DE 100 27 025 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 6 December 2001 (2001-12-06) paragraphs '0001!', '0020!', '0021!'	1-30
Y	WO 00 71509 A (COR THERAPEUTICS INC (US)) 30 November 2000 (2000-11-30) cited in the application page 1, paragraph 2; claim 1; examples --- -/-	1-30
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
16 June 2003		25/06/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/02349

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 556 674 A (LABORATOIRES JAKES LOGEAS (FR)) 3 December 1985 (1985-12-03) Formel (I), Spalte 1 column 14, line 14 - line 55 -----	1-30
P,X	DE 101 02 322 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 25 July 2002 (2002-07-25) paragraphs '0004!', '0005!'; claim 1 -----	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-20 (in part), 22-29 (in part)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

SEE SUPPLEMENTAL SHEET PCT/ISA 210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.2

Claims: 1-20 (in part), 22-29 (in part)

The current Claims 1-20 relate to a disproportionately large number of possible compounds, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, that is the parts concerning the compounds according to Claim 1 wherein:

- Y is a phenyl,
- X is a CONR² and
- the remaining substituents are as indicated in Claim 1.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02349

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0071493	A	30-11-2000	AU 5155500 A	12-12-2000
			AU 5283900 A	12-12-2000
			CA 2374641 A1	30-11-2000
			CA 2374646 A1	30-11-2000
			EP 1196379 A2	17-04-2002
			EP 1181270 A2	27-02-2002
			JP 2003500376 T	07-01-2003
			JP 2003500382 T	07-01-2003
			WO 0071493 A2	30-11-2000
			WO 0071507 A2	30-11-2000
			US 6545055 B1	08-04-2003
DE 10027025	A	06-12-2001	DE 10027025 A1	06-12-2001
			AU 6019201 A	11-12-2001
			WO 0192219 A1	06-12-2001
			EP 1284961 A1	26-02-2003
WO 0071509	A	30-11-2000	AU 5158100 A	12-12-2000
			AU 5283700 A	12-12-2000
			CA 2374820 A1	30-11-2000
			CA 2382751 A1	30-11-2000
			EP 1189879 A1	27-03-2002
			EP 1183234 A1	06-03-2002
			JP 2003500384 T	07-01-2003
			JP 2003500387 T	07-01-2003
			WO 0071509 A1	30-11-2000
			WO 0071512 A1	30-11-2000
US 4556674	A	03-12-1985	FR 2540109 A1	03-08-1984
			AT 30719 T	15-11-1987
			AU 562183 B2	04-06-1987
			AU 2371184 A	02-08-1984
			CA 1223597 A1	30-06-1987
			DE 3467346 D1	17-12-1987
			DK 39084 A	29-07-1984
			EP 0117771 A1	05-09-1984
			ES 8500226 A1	01-01-1985
			FI 840322 A ,B,	29-07-1984
			HU 189402 B	28-07-1986
			IE 56547 B1	28-08-1991
			JP 59141558 A	14-08-1984
			OA 7642 A	23-05-1985
			US 4699918 A	13-10-1987
			ZA 8400562 A	26-09-1984
DE 10102322	A	25-07-2002	DE 10102322 A1	25-07-2002
			WO 02057236 A1	25-07-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02349

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/402 A61K31/451 C07D207/22 C07D211/72 C07D401/12 C07D453/06		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 71493 A (COR THERAPEUTICS INC (US)) 30. November 2000 (2000-11-30) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Absatz 2 Formeln XXVIII-XXXI, XXXIII, Seiten 45-48 Anspruch 1	1-30
X	DE 100 27 025 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 6. Dezember 2001 (2001-12-06) Absätze '0001!', '0020!', '0021!	1-30
Y	WO 00 71509 A (COR THERAPEUTICS INC (US)) 30. November 2000 (2000-11-30) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Absatz 2; Anspruch 1; Beispiele	1-30
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weiters Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 16. Juni 2003		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 25/06/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Cortés, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/02349

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
Y	US 4 556 674 A (LABORATOIRES JAQUES LOGEAIS (FR)) 3. Dezember 1985 (1985-12-03) Formel (I), Spalte 1 Spalte 14, Zeile 14 - Zeile 55	1-30
P,X	DE 101 02 322 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 25. Juli 2002 (2002-07-25) Absätze '0004!,'0005!; Anspruch 1	1-30

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/02349

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____

2. ☒ Ansprüche Nr. 1-20 (teilweise), 22-29 (teilweise)
weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle Internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-20 (teilweise), 22-29 (teilweise)

Die geltenden Patentansprüche 1-20 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen nach Anspruch 1 worin:

- T ein Pyrrolidin-1-yl oder ein Piperidin-1-yl ist, welches in 2-Stellung durch =S, =NR2, =NOR2, =NCOR2, =NCOOR2 oder =NOCOR2 substituiert ist, und ferner durch die in Anspruch 1 angegebenen Gruppen substituiert sein kann, oder T ein 2-Azabicyclo(2.2.2)-octan-2-yl ist, welches in 3-Stellung durch =S, =NR2, =NOR2, =NCOR2, =NCOOR2 oder =NOCOR2 substituiert ist, und ferner durch die in Anspruch 1 angegebenen Gruppen substituiert sein kann,
- Y ein Phenyl ist,
- X ein CONR2 ist und
- die restlichen Substituenten die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/02349

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0071493 A	30-11-2000	AU 5155500 A	12-12-2000
		AU 5283900 A	12-12-2000
		CA 2374641 A1	30-11-2000
		CA 2374646 A1	30-11-2000
		EP 1196379 A2	17-04-2002
		EP 1181270 A2	27-02-2002
		JP 2003500376 T	07-01-2003
		JP 2003500382 T	07-01-2003
		WO 0071493 A2	30-11-2000
		WO 0071507 A2	30-11-2000
		US 6545055 B1	08-04-2003
DE 10027025 A	06-12-2001	DE 10027025 A1	06-12-2001
		AU 6019201 A	11-12-2001
		WO 0192219 A1	06-12-2001
		EP 1284961 A1	26-02-2003
WO 0071509 A	30-11-2000	AU 5158100 A	12-12-2000
		AU 5283700 A	12-12-2000
		CA 2374820 A1	30-11-2000
		CA 2382751 A1	30-11-2000
		EP 1189879 A1	27-03-2002
		EP 1183234 A1	06-03-2002
		JP 2003500384 T	07-01-2003
		JP 2003500387 T	07-01-2003
		WO 0071509 A1	30-11-2000
		WO 0071512 A1	30-11-2000
US 4556674 A	03-12-1985	FR 2540109 A1	03-08-1984
		AT 30719 T	15-11-1987
		AU 562183 B2	04-06-1987
		AU 2371184 A	02-08-1984
		CA 1223597 A1	30-06-1987
		DE 3467346 D1	17-12-1987
		DK 39084 A	29-07-1984
		EP 0117771 A1	05-09-1984
		ES 8500226 A1	01-01-1985
		FI 840322 A ,B,	29-07-1984
		HU 189402 B	28-07-1986
		IE 56547 B1	28-08-1991
		JP 59141558 A	14-08-1984
		OA 7642 A	23-05-1985
		US 4699918 A	13-10-1987
		ZA 8400562 A	26-09-1984
DE 10102322 A	25-07-2002	DE 10102322 A1	25-07-2002
		WO 02057236 A1	25-07-2002